

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrINTUNIV XR[®]

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée de 1mg, 2mg, 3mg et 4mg à prise orale

Agoniste sélectif des récepteurs alpha_{2A}-adrénergiques

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto, Ontario
M5H 4E3

Date d'approbation initiale :
5 juillet 2013

Date de révision :
03 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 240952

INTUNIV XR^{MD} est une marque de commerce déposée de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Takeda^{MC} et le logo de Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

La raison sociale de l'entreprise, Shire Pharma Canada ULC, a été remplacée par Takeda Canada Inc.	11/2020
--	---------

Les sections ou sous-sections ne s'appliquant pas au moment de l'homologation ne sont pas incluses.

TABLE DE MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DE MATIÈRES.....	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Adultes.....	5
1.3 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.2.1 Enfants (6-17 ans).....	6
4.2.2 Insuffisance rénale	7
4.2.3 Insuffisance hépatique	7
4.2.4 Patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs des isoenzymes CYP3A4/5.....	7
4.2.5 Interruption du traitement	8
4.3 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Adultes	15
7.1.5 Personnes âgées	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2	Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	17
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	22
8.6	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.2	Aperçu	24
9.3	Interactions médicament-médicament.....	25
9.4	Interactions médicament-aliment.....	30
9.5	Interactions médicament-plante médicinale.....	30
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	30
9.7	Interactions médicament-mode de vie.....	30
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1	Mode d’action	31
10.2	Pharmacodynamique	31
10.3	Pharmacocinétique.....	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	35
14.1	Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude	35
14.2	Résultats de l’étude.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	41
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Enfants (6-17 ans)

INTUNIV XR (comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée) est indiqué en monothérapie pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans.

INTUNIV XR est également indiqué comme traitement d'appoint aux psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV-TR®) signifie que les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et [ou] d'inattention entraînent un dysfonctionnement et qu'ils sont apparus avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants, doivent être plus graves que ceux que l'on observe généralement chez des personnes arrivées à un stade de développement similaire, doivent causer des troubles fonctionnels importants sur le plan clinique (p. ex., difficultés sociales, scolaires ou professionnelles), et doivent être présents dans au moins 2 contextes (p. ex., à l'école ou au travail et à la maison). Aucun autre trouble mental ne doit être une cause plus probable des symptômes. Dans le cas du type inattention, au moins 6 des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : manque d'attention aux détails/erreurs d'inattention, manque d'attention soutenue, piètre capacité d'écoute, incapacité de mener une tâche à bien, difficulté à organiser ses activités ainsi que tendance à éviter les tâches exigeant un effort mental soutenu, à égarer des objets, à se laisser facilement distraire ou à oublier. Dans le cas du type hyperactivité-impulsivité, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins 6 mois : tendance à remuer/se tortiller, à se lever de son siège, à courir et à grimper lorsqu'un tel comportement est inapproprié, difficulté à s'adonner à des activités calmes, tendance à être constamment en mouvement, à parler de façon excessive et à couper la parole aux autres, incapacité d'attendre son tour et tendance à s'imposer. Dans le cas du type mixte, le diagnostic doit reposer sur les critères combinés d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité.

Considérations diagnostiques particulières

Les causes précises du TDAH sont inconnues et aucun examen ne permet à lui seul de diagnostiquer ce trouble. Un diagnostic approprié nécessite non seulement une expertise médicale, mais aussi le recours à des ressources psychologiques, pédagogiques et sociales. Le TDAH peut s'accompagner ou non de difficultés d'apprentissage. Le diagnostic doit être fondé sur les antécédents complets et l'évaluation globale du patient, et non sur la seule présence du nombre de caractéristiques défini dans le DSM-IV.

Nécessité d'un programme thérapeutique global

INTUNIV XR est indiqué comme partie intégrante d'un programme thérapeutique global du TDAH, qui peut comprendre d'autres mesures (soutien psychologique, pédagogique et social) chez les patients touchés par ce syndrome. Le traitement médicamenteux n'est pas recommandé chez tous les patients atteints de TDAH, et n'est pas indiqué chez le patient qui présente des symptômes consécutifs à des facteurs environnementaux et [ou] à d'autres troubles psychiatriques primaires, dont la psychose. Le placement dans un milieu scolaire approprié est essentiel après le diagnostic de TDAH, et une intervention psychosociale se révèle souvent utile. Lorsque les mesures correctives employées seules sont insuffisantes, la

décision de prescrire un traitement médicamenteux dépend de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité des symptômes de l'enfant et du degré de dysfonctionnement.

Emploi prolongé

L'efficacité d'INTUNIV XR employé lors d'un traitement en monothérapie de longue durée, c'est-à-dire de plus de 9 semaines chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de plus de 15 semaines chez les adolescents de 13 à 17 ans, n'a pas été évaluée de façon rigoureuse au cours d'essais contrôlés, elle n'a pas non plus été évaluée de façon rigoureuse dans le cadre d'essais contrôlés portant sur le traitement d'appoint d'une durée de plus de 9 semaines chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans. Par conséquent, les médecins qui choisissent d'utiliser INTUNIV XR durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient.

1.1 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

1.2 Adultes

Adultes (plus de 18 ans) : INTUNIV XR n'a pas été systématiquement étudié chez les adultes et n'est donc pas indiqué dans cette population (plus de 18 ans).

1.3 Personnes âgées

INTUNIV XR n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les personnes âgées; il n'est donc pas indiqué dans cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

INTUNIV XR est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, à tout autre produit contenant de la guanfacine ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les comprimés ne doivent pas être administrés avec un repas à forte teneur en matières grasses en raison de la hausse de l'exposition au médicament qui s'ensuivrait (voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

La guanfacine n'a pas le même comportement pharmacocinétique lorsqu'elle est administrée sous forme de comprimés à libération immédiate et de comprimés à libération prolongée; ces produits ne peuvent donc pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À

doses égales, INTUNIV XR a un délai d'obtention (T_{max}) plus long de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), de même qu'une C_{max} et une biodisponibilité plus faibles, que la guanfacine à libération immédiate.

L'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR n'ont pas été établies chez l'enfant pesant moins de 25kg (55lb).

Il faut prendre le pouls et la tension artérielle des patients avant d'amorcer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et une fois le traitement interrompu (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou consécutivement à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Interruption du traitement**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

4.2.1 Enfants (6-17 ans)

La posologie initiale recommandée est de 1mg d'INTUNIV XR à prendre par voie orale une fois par jour, en monothérapie ou en traitement d'appoint à un psychostimulant (le matin ou en soirée).

Il faut ajuster la dose d'INTUNIV XR selon la réponse et la tolérance du patient, et ne pas l'augmenter de plus de 1mg par semaine, la dose quotidienne maximale étant fixée à 4mg (6-12 ans) ou 7mg (13-17 ans) dans le cas de l'emploi de ce médicament en monothérapie et à 4mg en traitement d'appoint à un psychostimulant.

Au cours des essais cliniques en monothérapie, on a observé un risque de survenue de plusieurs effets indésirables cliniquement significatifs (hypotension, bradycardie, sédation) liés à la dose administrée et à l'exposition au médicament. Afin d'équilibrer les bienfaits et les risques liés à l'exposition au médicament, la plage de doses recommandée d'INTUNIV XR en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité est de 0,05 à 0,12mg/kg/jour (dose quotidienne totale de 1 à 7mg) (Tableau 1).

Tableau 1 : Plage de doses cibles recommandée pour le traitement par INTUNIV XR en monothérapie* (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité)	
Poids	Plage de doses cibles (0,05 – 0,12mg/kg/jour)
25,0 - 33,9kg	2 - 3mg/jour
34,0 - 41,4kg	2 - 4mg/jour
41,5 - 49,4	3 - 5mg/jour
49,5 - 58,4kg	3 - 6mg/jour
≥ 58,5kg	4 - 7mg/jour

*** L'emploi de doses supérieures à 4mg/jour n'a pas été étudié chez les enfants (âgés**

de 6 à 12 ans) ni les doses supérieures à 7mg/jour chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans)

Suivant l'examen des données de l'essai clinique sur le traitement d'appoint qui visait à évaluer l'ajout d'INTUNIV XR à des psychostimulants, chez la majorité des sujets, les doses optimales se situaient entre 0,05 et 0,12mg/kg/jour. L'emploi de doses supérieures à 4mg/jour n'a pas été étudié dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement d'appoint.

4.2.2 Insuffisance rénale

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire cumulée et la clairance rénale de la guanfacine diminuent à mesure que la fonction rénale se détériore. Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse. Ce pourcentage peu élevé porte à croire que l'élimination de la guanfacine par le foie (métabolisme) augmente au fur et à mesure que la fonction rénale s'affaiblit. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est considérablement affaiblie (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

4.2.3 Insuffisance hépatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte, la guanfacine est éliminée par le foie et le rein, et environ 50% de la clairance de la guanfacine s'effectue par voie hépatique. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction hépatique est considérablement affaiblie (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

4.2.4 Patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs des isoenzymes CYP3A4/5

On a observé que les inhibiteurs et les inducteurs des isoenzymes CYP3A4/5 avaient un effet significatif sur la pharmacocinétique de la guanfacine lorsqu'ils étaient administrés en concomitance avec ce produit (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). On recommande d'ajuster la dose lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4/5 modérés ou puissants (p. ex., kétoconazole, jus de pamplemousse), ou d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine). En cas d'emploi concomitant avec des inhibiteurs de la CYP3A modérés ou puissants, on recommande de réduire initialement la dose de guanfacine de 50%. D'autres ajustements individuels de la dose peuvent être nécessaires. Si la guanfacine est associée à de puissants inducteurs enzymatiques, on peut au besoin envisager une augmentation de la dose quotidienne jusqu'à concurrence de 7mg. En cas d'abandon du traitement inducteur, on recommande de réduire la dose de guanfacine au cours des semaines suivantes.

4.2.5 Interruption du traitement

Il convient d'informer les patients et les personnes qui en prennent soin de ne pas mettre fin au traitement par INTUNIV XV sans en avoir d'abord parlé au médecin. Il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'INTUNIV XR (par paliers ne dépassant pas 1mg tous les 3 à 7 jours) afin de réduire au minimum le risque de hausse de la tension artérielle lors de l'interruption du traitement (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus élevées que celles enregistrées au début du traitement (c.-à-d., effet rebond) ont été signalées chez des patients qui avaient interrompu leur traitement par INTUNIV XR. Il convient de surveiller les patients durant la diminution graduelle de la dose et à l'interruption du traitement jusqu'à ce que leur tension artérielle et leur fréquence cardiaque reviennent aux valeurs enregistrées au départ (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

La prudence est de mise lorsque le traitement par INTUNIV XR est interrompu chez des patients qui prennent ce médicament comme traitement d'appoint à un psychostimulant, mais qui poursuivent leur traitement psychostimulant. La prudence s'impose s'il faut prescrire, tout de suite après l'interruption d'un traitement par INTUNIV XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

4.3 Administration

Les comprimés INTUNIV XR à libération prolongée s'administrent une fois par jour. Il ne faut pas écraser, croquer ou briser les comprimés avant de les avaler, sinon la libération de la guanfacine sera plus rapide.

Pour le traitement d'appoint à un psychostimulant, la posologie initiale recommandée d'INTUNIV XR est de 1mg à prendre par voie orale 1 fois par jour; une administration en soirée peut être envisagée (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**).

Voir aussi les rubriques **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**.

4.5 Dose oubliée

Si deux doses successives d'INTUNIV XR ou plus sont oubliées, il est recommandé de reprendre le traitement à la plus faible dose en tenant compte de la tolérance du patient (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Interruption du traitement**).

5 SURDOSAGE

Les signes et les symptômes de surdosage peuvent comprendre hypotension, bradycardie, léthargie et dépression respiratoire. Une hypertension initiale peut apparaître au début du

traitement et être suivie d'une hypotension. En cas de surdosage d'INTUNIV XR, il faut surveiller l'apparition de ces signes et symptômes, et traiter ceux-ci. Une surveillance électrocardiographique est recommandée. Si l'enfant ou l'adolescent devient léthargique, il faut le mettre en observation durant une période allant jusqu'à 24 heures afin de dépister l'apparition de manifestations de toxicité plus graves comme le coma, la bradycardie et l'hypotension, car ces symptômes peuvent mettre du temps à s'installer.

Le traitement du surdosage peut comporter un lavage gastrique si l'ingestion du produit est assez récente. Le charbon activé peut contribuer à limiter l'absorption du produit. L'élimination de la guanfacine par dialyse est négligeable sur le plan clinique (2,4%).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (teneur) / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 1mg, 2mg, 3mg et 4mg (milligrammes) de guanfacine sous forme de chlorhydrate de guanfacine	Acide fumarique, béménate de glycérol, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, hypromellose, lactose monohydraté et povidone. De plus, les comprimés dosés à 3 et 4mg contiennent du vert PB-1763.

Comprimé INTUNIV XR à 1mg : blanc ou blanchâtre, rond (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 1MG » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 2mg : blanc ou blanchâtre, oblong (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 2MG » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 3mg : vert, rond (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 3MG » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 4mg : vert, oblong (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 4MG » de l'autre), flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Somnolence et sédation

La sédation, particulièrement au cours de l'emploi initial, est un effet indésirable qui a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques. Dans le cadre de deux essais portant sur l'emploi du médicament en monothérapie d'une durée de 8 et de 9 semaines, respectivement (études 1 et 2), menés chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, la fréquence des cas de sédation signalés à titre d'effets indésirables a été de 38% avec INTUNIV XR vs 12% avec le placebo, comparativement à 54% avec INTUNIV XR vs 23% avec le placebo au cours d'un essai distinct sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3). Au cours d'un essai sur le traitement d'appoint (étude 4) mené chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, la fréquence des cas de sédation signalés à titre d'effets indésirables a été de 18% pour INTUNIV XR vs 7% pour le placebo. La posologie d'INTUNIV XR doit reposer sur la réponse et la tolérance au traitement. Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou suite à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique. Avant d'administrer INTUNIV XR avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), comme les phénothiazines, les barbituriques ou les benzodiazépines, il faut évaluer la possibilité que les effets sédatifs s'additionnent.

Les patients devraient éviter de consommer de l'alcool durant leur traitement (voir les rubriques **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie et syncope

INTUNIV XR peut être une cause de syncope et de baisses de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (systolique et diastolique) liées à la dose (voir les rubriques **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Innocuité cardiovasculaire, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**). Dans le cadre d'études comparatives de courte durée (8 ou 9 semaines) portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans) (études 1 et 2), les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 5 mmHg, à 3 mmHg et à 6 bpm, dans l'ensemble des groupes traités (observées généralement une semaine après l'atteinte des doses cibles de 1, de 2, de 3 ou de 4mg/jour). Dans le cadre de l'essai comparatif sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3), les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 5 mmHg, à 4 mmHg et à 6 bpm, dans l'ensemble des groupes traités. Les baisses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque étaient généralement asymptomatiques; toutefois, l'hypotension et la bradycardie restent possibles. Durant des études ouvertes de longue durée (durée moyenne de

l'exposition d'environ 10 mois), les plus importantes baisses de la tension artérielle systolique et diastolique sont survenues au cours du premier mois de traitement. Leur importance a diminué au fil du temps. La majorité des cas de syncope se sont produits durant les études ouvertes de longue durée.

Au cours d'une étude comparative de 9 semaines sur l'administration d'INTUNIV XR comme traitement d'appoint, les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 4 mmHg, à 3 mmHg et à 9 bpm; elles ont été enregistrées entre les troisième et cinquième semaines de l'étude. Les baisses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque étaient généralement asymptomatiques; toutefois, l'hypotension et la bradycardie restent possibles.

Il faut prendre la fréquence cardiaque et la tension artérielle des patients avant d'amorcer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et une fois le traitement interrompu. L'utilisation d'INTUNIV XR chez des patients ayant des antécédents d'hypotension, de bloc cardiaque, de bradycardie ou d'autres maladies cardiovasculaires (p. ex., arythmie, maladie du sinus, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive ou syndrome du QT long congénital) impose la prudence, puisque ce médicament peut abaisser la tension artérielle et ralentir la fréquence cardiaque. INTUNIV XR doit être employé avec prudence en présence d'antécédents de syncope ou de tout état pouvant entraîner une tendance aux syncopes, comme l'hypotension, l'hypotension orthostatique, la bradycardie ou la déshydratation. Compte tenu de l'effet d'INTUNIV XR sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, ce médicament doit être employé avec précaution chez les patients qui prennent déjà des antihypertenseurs ou d'autres médicaments entraînant une baisse de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, un allongement de l'intervalle QT ou une hausse du risque de syncope (voir les rubriques **INTERACTIONS**

MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament – Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu – Médicaments allongeant l'intervalle QT et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT). Les patients et les personnes qui les soignent doivent être avisés qu'il est important d'éviter la déshydratation ou toute exposition à une chaleur excessive pendant la prise d'INTUNIV XR.

Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement

Il convient d'informer les patients et les personnes qui en prennent soin de ne pas mettre fin au traitement par INTUNIV XR sans en avoir d'abord parlé au médecin, étant donné qu'une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus élevées que celles enregistrées au début du traitement (c.-à-d., effet rebond) ont été signalées chez des patients qui avaient interrompu leur traitement par INTUNIV XR. De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été signalés après l'interruption abrupte du traitement par INTUNIV XR depuis que ce médicament est offert sur le marché.

Pour réduire au minimum le risque de hausse de la tension artérielle, il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'INTUNIV XR (par paliers ne dépassant pas 1mg tous les 3 à 7 jours). Il convient de surveiller les patients durant la diminution graduelle de la dose et à l'interruption du traitement, jusqu'à ce que leur tension artérielle et leur fréquence cardiaque reviennent aux valeurs initiales (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Interruption du**

traitement). Il faut informer les patients et les personnes qui les soignent qu'il existe un risque d'hypertension persistante après l'interruption du traitement, leur apprendre à reconnaître les signes et les symptômes d'hypertension (p. ex., céphalées, état de confusion, nervosité, agitation et tremblements) et leur conseiller de consulter immédiatement un médecin.

Au cours d'essais cliniques comparatifs portant sur la monothérapie menés avec répartition aléatoire, des hausses de la tension artérielle allant jusqu'à 10 mmHg ont persisté chez quelques patients une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose; ces hausses n'ont pas été jugées graves. Dans le cadre d'une étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire de longue durée de 26 semaines chez des enfants et des adolescents, une hausse des tensions systolique et diastolique moyennes d'environ 3 et 1 mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR. Des hausses pouvant atteindre 36 mmHg au-dessus des valeurs normales mesurées au début du traitement sont survenues chez quelques patients dans les 3 à 26 semaines suivant l'administration de la dose, à la suite de l'abandon du traitement par INTUNIV XR. Plus de 90% des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose d'INTUNIV XR; la fréquence cardiaque est revenue aux valeurs de départ 4 semaines plus tard. On a observé quelques cas d'hypertension dans le cadre de cette étude, toutefois, en général, les hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'ont pas été jugées graves ni associées à aucun effet indésirable. Il y a eu un cas grave d'hypertension de retrait associé à un effet indésirable (en l'occurrence des vomissements) chez un enfant, et ce, malgré une diminution graduelle de la dose qu'il recevait (voir les rubriques **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Comme les psychostimulants sont susceptibles d'accroître la tension artérielle et la fréquence cardiaque, il y a une augmentation théorique du risque de rebond ou un risque d'augmentation du rebond lors de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR chez les patients prenant ce médicament comme traitement d'appoint. La prudence s'impose chez les patients qui interrompent leur traitement par INTUNIV XR, mais qui poursuivent leur traitement psychostimulant. La prudence s'impose également s'il faut prescrire, tout de suite après l'interruption d'un traitement par INTUNIV XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc (variation moyenne d'environ 5 ms après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales) a été observé à l'état d'équilibre chez les patients de 6 à 17 ans atteints de TDAH recevant des doses thérapeutiques d'INTUNIV XR. Aucun cas de torsades de pointes n'a été signalé au cours des études cliniques sur INTUNIV XR menées auprès de patients atteints de TDAH. Il faut tenir compte de l'effet d'INTUNIV XR sur l'électrophysiologie cardiaque dans la prise de décisions cliniques visant la prescription d'INTUNIV XR aux patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex., bloc cardiaque, bradycardie, hypokaliémie) ou encore chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir les rubriques **EFFETS INDÉSIRABLES,**

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu – Médicaments allongeant l'intervalle QT).

Dépendance/tolérance

INTUNIV XR n'est pas un médicament contrôlé ni un agent stimulant. Le potentiel dépendogène et le potentiel d'abus d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients devraient s'abstenir d'entreprendre des activités exigeant de la vigilance, comme faire de la bicyclette, conduire/faire fonctionner des machines ou pratiquer d'autres activités dangereuses tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par INTUNIV XR n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Somnolence et sédation**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Comme la guanfacine est principalement métabolisée par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), on s'attend à ce qu'une diminution de l'activité de cette dernière secondaire à une insuffisance hépatique fasse augmenter l'exposition à la guanfacine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction hépatique est considérablement affaiblie (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les analyses de laboratoire usuelles ne sont pas nécessaires. Il faut mesurer la fréquence cardiaque et la tension artérielle au début du traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et après l'interruption de ce dernier. Une hypertension de retrait peut se déclarer quelques jours après l'interruption du traitement par INTUNIV XR; il est à noter cependant que les symptômes de cette hypertension peuvent se manifester jusqu'à 1 à 2 semaines après la fin du traitement (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Interruption du traitement**).

Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents d'hypertension ou d'hypotension, de bradycardie, de bloc cardiaque ou d'autres maladies cardiovasculaires (p. ex., arythmie, maladie du sinus, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive ou syndrome du QT long congénital) ou de syncope (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Les patients et les personnes qui les soignent doivent être avisés qu'il est important d'éviter la déshydratation ou toute exposition à une chaleur excessive pendant la prise d'INTUNIV XR. Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou suite à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique.

Psychiatrie

Antécédents de psychose

L'administration de médicaments contre le TDAH peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

On doit faire particulièrement attention pour traiter un TDAH chez des patients qui sont atteints d'un trouble bipolaire concomitant en raison du risque d'épisode maniaque ou mixte que pourrait déclencher le traitement chez de tels patients. Avant d'instaurer un traitement par INTUNIV XR chez des patients qui présentent des symptômes dépressifs concomitants, il faut veiller à dépister tout risque de trouble bipolaire, ce qui nécessite une anamnèse psychiatrique détaillée, y compris la recherche d'antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques pendant le traitement telles les hallucinations, les idées délirantes ou la manie chez les enfants et les adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie peut découler de l'utilisation de guanfacine aux doses usuelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager la possibilité que la guanfacine administrée joue un rôle, auquel cas il pourrait être approprié de cesser le traitement.

Agressivité

Il est fréquent que les enfants et les adolescents atteints de TDAH présentent un comportement agressif ou hostile, ce qui est corroboré par les données tirées d'essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH. Bien que rien ne prouve de manière systématique que la guanfacine soit à l'origine d'un comportement agressif ou hostile, on doit surveiller l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients qui amorcent un traitement contre le TDAH.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des cas d'idées suicidaires, de tentative de suicide et, très rarement, de suicide, chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Le mécanisme par lequel le risque de ces manifestations aurait pu se produire est inconnu. Le TDAH et les maladies concomitantes qui y sont liées peuvent être associés à un risque accru d'idées ou de comportements suicidaires. Par conséquent, il est recommandé que les aides-soignants et les médecins surveillent l'apparition de signes de comportement suicidaire chez les patients traités pour un TDAH, notamment lors de l'amorce du traitement, de l'optimisation de la dose et de l'arrêt du traitement. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou émotion troublante, à n'importe quel moment. Les patients qui présentent des idées ou un comportement suicidaires durant le traitement pour un TDAH doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

Fonction rénale

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte atteint d'insuffisance

rénale, l'excrétion urinaire cumulée et la clairance rénale de la guanfacine à libération immédiate diminuent à mesure que la fonction rénale se détériore. Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse. Ce pourcentage peu élevé porte à croire que l'élimination de la guanfacine par le foie (métabolisme) augmente au fur et à mesure que la fonction rénale s'affaiblit. Chez l'adulte, la guanfacine est éliminée par le foie et le rein, et environ 50% de la clairance de la guanfacine s'effectue par voie hépatique. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est considérablement affaiblie (voir la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'administration d'INTUNIV XR à des femmes enceintes. Des études non cliniques ont permis d'observer des effets toxiques chez les fœtus et les mères (voir la rubrique **Toxicologie non clinique**). INTUNIV XR ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi d'INTUNIV XR chez la mère qui allaite. Durant les études non cliniques, la guanfacine a été excrétée dans le lait des rates. On ignore si la guanfacine est excrétée dans le lait humain. Il faut donc employer INTUNIV XR avec prudence chez la mère qui allaite.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Effets sur la croissance

La courbe de croissance des patients âgés de 6 à 17 ans qui reçoivent INTUNIV XR se compare à la courbe normale. Au cours d'une période de traitement comparatif, les patients ayant utilisé INTUNIV XR ont pris en moyenne 0,5kg (1 livre) comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Les patients traités par INTUNIV XR durant au moins 12 mois dans le cadre d'études ouvertes ont pris 8kg (17 livres) et ont grandi de 8cm (3 pouces) en moyenne. Au 12^e mois des études de longue durée, les percentiles calculés pour la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) des patients traités par INTUNIV XR étaient demeurés stables comparativement aux valeurs enregistrées au début de leur traitement. Néanmoins, on doit surveiller systématiquement la taille, le poids et l'IMC.

7.1.4 Adultes

L'efficacité et l'innocuité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez les adultes.

7.1.5 Personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Les deux études cliniques portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie suivant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose (études 1 et 2), d'une durée respective de 8 et de 9 semaines, étaient des études multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportant une comparaison avec un placebo chez 664 enfants ou adolescents atteints de TDAH et ayant entre 6 et 17 ans. Les effets indésirables le plus souvent observés pendant le traitement dans l'ensemble des groupes recevant INTUNIV XR ont été les suivants : fatigue (14%), céphalées (23,8%) et somnolence/sédation (38%; voir le **tableau 3**).

Essai clinique de courte durée en monothérapie (adolescents âgés de 13 à 17 ans)

Cet essai clinique (étude 3) contrôlé par placebo a été mené durant 15 semaines, à double insu, chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TDAH. Les effets indésirables survenus durant le traitement et rapportés le plus fréquemment dans le groupe de traitement par INTUNIV XR étaient la diminution de l'appétit (14,6%), les étourdissements (15,9%), la fatigue (22,3%), les céphalées (26,8%), la sédation (11,5%) et la somnolence (43,9%; voir le **tableau 4**).

Essais cliniques de courte durée comme traitement d'appoint (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Au cours de cet essai clinique à double insu de 9 semaines (étude 4), INTUNIV XR a été comparé à un placebo auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. INTUNIV XR a été évalué en tant que traitement d'appoint à ces agents. Les effets indésirables survenus durant le traitement et rapportés le plus fréquemment étaient les céphalées et la somnolence (voir le **tableau 5**).

Effets indésirables s'étant soldés par l'abandon du traitement

Dans les deux études de monothérapie menées chez des enfants et des adolescents, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 12% des patients (âgés de 6 à 17 ans) ayant pris INTUNIV XR comparativement à 4% des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon d'INTUNIV XR durant les études ont été la somnolence/sédation (6%) et la fatigue (2%). D'autres effets indésirables moins fréquents ont également entraîné l'abandon du traitement (chez environ 1% des patients), dont l'hypotension/baisse de la tension artérielle, les céphalées et les étourdissements.

Six pour cent (5,7%) des patients (âgés de 13 à 17 ans) recevant INTUNIV XR ont abandonné l'essai clinique en monothérapie mené chez des adolescents (étude 3) en raison d'effets indésirables, comparativement à 1,9% des patients du groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'abandon du traitement par INTUNIV XR a été la fatigue (1,3%).

Durant l'étude portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en association avec d'autres agents (étude 4), 3% des patients recevant INTUNIV XR et 1% le placebo ont mis un terme à leur traitement en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable lié à l'emploi d'INTUNIV XR et ayant entraîné l'abandon du traitement n'a été rapporté plus d'une fois.

8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans le cadre du programme de développement clinique, INTUNIV XR a été administré à 2411 participants (1718 enfants âgés de 6 à 12 ans et 693 adolescents de 13 à 17 ans).

Les données exposées dans la présente section sont tirées de deux essais cliniques portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie suivant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans (études 1 et 2), d'un essai portant sur l'administration d'une dose optimisée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans (étude 3), ainsi que d'un essai portant sur l'administration d'une dose optimisée en traitement d'appoint chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans (étude 4).

Les fréquences indiquées des effets indésirables correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé un effet du type mentionné au moins une fois pendant la prise d'INTUNIV XR.

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans – études 1 et 2)

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant le traitement rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg pendant 8 ou 9 semaines (études 1 et 2)			
Systeme, appareil ou organe	Terme privilégié	INTUNIV XR n = 513 (%)	Placebo n = 149 (%)
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales hautes	9,9	7,4
	Nausées	5,7	2,0
	Sécheresse buccale	4,1	1,3
	Constipation	2,7	0,7
	Dyspepsie	1,2	0,7
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	14,0	3,4
Épreuves	Baisse de la tension artérielle	1,9	0
	Gain de poids	1,4	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	6,0	4,0

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant le traitement rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg pendant 8 ou 9 semaines (études 1 et 2)

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	INTUNIV XR n = 513 (%)	Placebo n = 149 (%)
Troubles du système nerveux	Somnolence	29,2	6,7
	Céphalées	23,8	19,5
	Sédation	9,9	4,7
	Étourdissements	6,4	4,0
	Léthargie	5,7	2,7
Troubles psychiatriques	Irritabilité	5,8	4,0
	Cauchemars	1,6	0
	Labilité émotionnelle	1,4	0,7
Troubles rénaux et urinaires	Énurésie	1,4	0,7
Troubles vasculaires	Hypotension	2,5	0,7
	Hypotension orthostatique	1,0	0

Les autres effets indésirables fréquemment observés durant le traitement (chez de 1 à 5% des patients) comprenaient la diarrhée, les vomissements et l'insomnie.

Les effets indésirables survenus durant le traitement (chez au moins 1% des enfants et des adolescents recevant INTUNIV XR) lors des autres essais cliniques de phase 2/3 sont les suivants :

Troubles cardiaques : bradycardie

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, malaise gastrique

Épreuves : hausse de la tension artérielle

Troubles du système nerveux : syncope/syncope vasovagale/évanouissements

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression, insomnie de maintien

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme

Deux études de prolongation de longue durée (jusqu'à 24 mois) des essais mentionnés ci-dessus ont été réalisées. De façon générale, INTUNIV XR s'est révélé sûr et bien toléré.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des adolescents (ayant entre 13 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 15 semaines sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7mg (étude 3)			
Systeme, appareil ou organe	Terme privilégié	INTUNIV XR n = 157 (%)	Placebo n = 155 (%)
Troubles cardiaques	Bradycardie	4,5	0
Troubles gastro-intestinaux	Sécheresse buccale	7,6	0
	Douleurs abdominales hautes	6,4	4,5
	Douleurs abdominales	5,7	3,9
	Constipation	3,2	0
	Malaise abdominal	1,9	1,3
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	22,3	12,3
	Asthénie	1,3	0
Épreuves	Baisse de la tension artérielle diastolique	3,2	0
	Gain de poids	2,5	1,9
	Baisse de la tension artérielle	1,9	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	14,6	13,5
Troubles du système nerveux	Somnolence	43,9	21,3
	Céphalées	26,8	18,1
	Étourdissements	15,9	10,3
	Sédation	11,5	1,9
	Insomnie	8,9	3,9
	Étourdissements posturaux	5,1	1,9
	Insomnie initiale	2,5	1,3
	Insomnie de maintien	2,5	0
Troubles psychiatriques	Irritabilité	7,0	3,9
	Nervosité	3,2	1,3
	Anxiété	2,5	1,9
	Humeur dépressive	1,9	0
Troubles rénaux et urinaires	Énurésie	1,3	0,6
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption cutanée	3,2	0,6
	Prurit	1,9	1,3
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique	3,8	1,9

Essais cliniques de courte durée comme traitement d'appoint (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans – étude 4)

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg comme traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant (étude 4)

Systeme, appareil ou organe	Terme privilégié	INTUNIV XR n = 302 (%)	Placebo n = 153 (%)
Troubles cardiaques	Bradycardie	1,7	0
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales hautes	8,3	2,0
	Nausées	5,0	3,3
	Diarrhée	3,6	0,7
	Constipation	2,3	0
	Sécheresse buccale	2,0	0
	Douleurs abdominales	1,7	0,7
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	9,6	2,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	6,6	3,9
Troubles du système nerveux	Céphalées	21,2	13,1
	Somnolence	13,6	4,6
	Étourdissements	7,6	3,9
	Sédation	4,3	2,0
	Étourdissements posturaux	1,7	0
	Léthargie	1,3	0
Troubles psychiatriques	Insomnie	8,6	3,9
	Insomnie de maintien	2,3	0
	Labilité émotionnelle	2,3	0,7
	Cauchemars	1,3	0,7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme	1,3	0,7
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique	2,3	0

Les autres effets indésirables fréquemment observés durant le traitement (chez de 1 à 5% des patients) comprenaient les vomissements, les malaises gastriques, l'irritabilité et l'énurésie.

Étude d'innocuité en mode ouvert (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Une étude de 9 semaines menée en mode ouvert visait à évaluer l'innocuité d'INTUNIV XR chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans dont les symptômes de TDAH n'étaient pas maîtrisés de manière satisfaisante par les psychostimulants utilisés seuls. Durant cette étude, 75 patients recevant une amphétamine ou du méthylphénidate en dose d'entretien

(et ayant une réponse sous-optimale) ont reçu INTUNIV XR en dose d'appoint maximale tolérée (pouvant atteindre 4mg/jour) durant 9 semaines. Rien n'indique que l'association INTUNIV XR - psychostimulant ait entraîné plus d'effets indésirables ou d'autres effets indésirables que l'emploi de l'un ou l'autre de ces produits seuls. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Des effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 5 des 75 patients (7%). On n'a pas observé de tendance manifeste ayant une portée clinique en ce qui a trait aux paramètres hématologiques ou biochimiques, ni aux résultats des analyses d'urine ou des examens physiques.

Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT

Au cours de cinq essais cliniques, menés à double insu, par comparaison avec un placebo et avec répartition aléatoire de sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets suivants ont été observés sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc :

Tableau 6 : Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc				
Étude^a	Journée d'évaluation	N	Variation moyenne de la fréquence cardiaque, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales	Variation moyenne de l'intervalle QTc, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales
			bpm (IC à 90 %)	ms (IC à 90 %)
1 ^b	21 ^e jour	217	-11,4 (de -13,9 à -8,9)	4,3 (de 0,9 à 7,7)
2 ^b	42 ^e jour	176	-4,2 (de -7,3 à -1,1)	5,9 (de 2,0 à 9,9)
3 ^b	91 ^e jour	109	-6,1 (de -8,1 à -4,0)	4,0 (de 1,0 à 7,0)
4 ^c	28 ^e jour	116	-11,2 (de -13,8 à -8,6)	5,3 (de 1,8 à 8,7)
5 ^c	56 ^e jour	107	-10,4 (de -13,6 à -7,2)	4,7 (de 0,4 à 9,1)

^a Correction de Fridericia de la fréquence cardiaque ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) pour les études 1, 2 et 4, et correction de la fréquence cardiaque en fonction de la population ($QTcP = QT/RR^{0,31}$) pour l'étude 5

^b études pivots

^c autres études cliniques

Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque

Lors d'études pivots de courte durée (8 ou 9 semaines) (études 1 et 2) sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie, une hypotension, y compris la forme orthostatique, a été signalée comme effet indésirable chez 7% des sujets du groupe traité par INTUNIV XR et chez 3% des sujets du groupe ayant reçu le placebo. Par ailleurs, 1% des sujets du groupe traité par INTUNIV XR a présenté une hypotension orthostatique, mais aucun cas n'est survenu dans le groupe placebo. Dans le cadre de l'essai comparatif sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3), la fréquence des cas d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, signalés à titre d'effets indésirables a été de 8,9% dans le groupe INTUNIV XR et de 3,2% dans le groupe placebo. La fréquence des cas d'hypotension orthostatique signalés à titre d'effets indésirables a été de 3,8% dans le groupe INTUNIV XR et de 1,9% dans le groupe placebo. Au cours de l'essai sur l'emploi d'INTUNIV XR à titre de traitement d'appoint (étude 4), l'hypotension a été signalée comme effet indésirable chez 0,7% des patients du groupe INTUNIV XR, mais chez aucun des sujets du groupe placebo. Aucun sujet du groupe placebo n'a manifesté d'hypotension orthostatique comparativement à 2,3% des sujets traités par INTUNIV XR.

Interruption du traitement

Des hausses de la tension artérielle (allant jusqu'à 10mmHg) et de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs de départ observées après l'interruption du traitement par INTUNIV XR ont persisté une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose chez quelques patients (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement**).

Dans le cadre d'une étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire de longue durée de 26 semaines chez des enfants et des adolescents, une hausse des tensions systolique et diastolique moyennes d'environ 3 et 1 mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR. Des hausses pouvant atteindre 36 mmHg au-dessus des valeurs normales mesurées au début du traitement sont survenues chez quelques patients dans les 3 à 26 semaines suivant l'administration de la dose, à la suite de l'abandon du traitement par INTUNIV XR. Plus de 90% des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose d'INTUNIV XR; la fréquence cardiaque est revenue aux valeurs de départ 4 semaines plus tard. Quelques cas d'hypertension ont été observés dans le cadre de cette étude; toutefois, les hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'ont pas été jugées graves ni associées à aucun effet indésirable. Il y a eu un cas grave d'hypertension de retrait associé à un effet indésirable (en l'occurrence des vomissements) chez un enfant, et ce, malgré une diminution graduelle de la dose qu'il recevait.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les fréquences indiquées des effets indésirables correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé un effet du type mentionné au moins une fois pendant la prise d'INTUNIV XR.

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans – études 1 et 2)

Les effets indésirables peu fréquents (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient INTUNIV XR) survenus durant le traitement lors des études cliniques comparatives ont été les suivants :

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, arythmie sinusale

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, douleurs thoraciques

Troubles immunitaires : hypersensibilité

Épreuves : hausse du taux d'alanine aminotransférase, baisse de la fréquence cardiaque

Troubles du système nerveux : convulsions, étourdissements posturaux, hypersomnie

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles vasculaires : hypertension, pâleur

Essai clinique de courte durée en monothérapie (adolescents âgés de 13 à 17 ans – étude 3)

Les effets indésirables peu fréquents (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des adolescents qui recevaient INTUNIV XR) survenus durant le traitement lors des études cliniques comparatives ont été les suivants :

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie

Épreuves : baisse de la fréquence cardiaque, hausse de la fréquence cardiaque

Troubles du système nerveux : léthargie, syncope/évanouissements, tremblements

Troubles psychiatriques : labilité émotionnelle, dysphorie, cauchemars, troubles du sommeil

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie

Troubles vasculaires : hypotension, hypertension de retrait

Essais cliniques de courte durée comme traitement d'appoint (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans – étude 4)

Les effets indésirables peu fréquents survenus (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient INTUNIV XR comme traitement d'appoint à un psychostimulant) durant une étude clinique comparative ont été les suivants :

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie

Épreuves : baisse de la fréquence cardiaque, gain de poids

Troubles du système nerveux : hypersomnie, syncope/syncope vasovagale/évanouissements

Troubles psychiatriques : anxiété, dépression

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles vasculaires : hypotension, pâleur

8.6 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés après la commercialisation de la guanfacine. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Une étude de pharmacovigilance en mode ouvert a été réalisée auprès de 21 718 patients afin d'évaluer l'innocuité de la guanfacine à libération immédiate administrée à raison de 1mg/jour au coucher pendant 28 jours. La guanfacine a été administrée en concomitance ou non avec d'autres agents antihypertenseurs. Les effets indésirables signalés à une fréquence supérieure à 1% au cours de l'étude de pharmacovigilance comprenaient sécheresse buccale, étourdissements, somnolence, fatigue, céphalées et nausées. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans l'étude étaient les mêmes que ceux observés dans les essais cliniques comparatifs.

Les effets indésirables possiblement liés à la guanfacine observés moins fréquemment au cours de l'étude de pharmacovigilance ou connus à la suite de déclarations spontanées ne figurant pas à la liste des effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur INTUNIV XR (voir la rubrique **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**) comprennent :

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles du système nerveux : paresthésie, vertige

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles généraux et réactions au point d'administration : œdème, malaise, tremblements

Troubles locomoteurs : arthralgie, crampes aux jambes, douleur aux jambes, myalgie

Troubles psychiatriques : confusion, hallucination

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, dermatite, dermatite exfoliative, éruption cutanée, prurit

Troubles touchant les organes des sens : altération du goût

Troubles vasculaires : encéphalopathie hypertensive, phénomène de Raynaud

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Dans certains cas, des maladies concomitantes peuvent avoir contribué à ces manifestations (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrie, Comportement et idées suicidaires**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc (variation moyenne d'environ 5 ms après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales) a été observé à l'état d'équilibre chez les patients de 6 à 17 ans atteints de TDAH recevant des doses thérapeutiques d'INTUNIV XR (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Intervalle QTc et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**).

INTUNIV XR cause un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**). Compte tenu de l'effet d'INTUNIV XR sur la fréquence cardiaque, il est généralement déconseillé d'utiliser cet agent en concomitance avec des médicaments allongeant l'intervalle QT.

Les médicaments qui ont été associés à des cas (parfois mortels) d'allongement de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes (une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe) comprennent, sans s'y limiter, ceux de la liste ci-dessous. Les classes chimiques ou pharmacologiques des médicaments qui ont été associés à de tels effets sont énumérées, même si tous les agents de chaque classe n'ont pas nécessairement été incriminés.

Antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone); antiarythmiques de classe 1C (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone, olanzapine, rispéridone); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la

famille des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib); trioxyde d'arsenic; inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Cette liste de médicaments pouvant interagir n'est pas exhaustive. On doit consulter les sources d'information courante afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui réduisent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QTc ou inhibent les isoenzymes du CYP3A4 et du CYP3A5, de même que sur la découverte récente de tels effets dans des médicaments plus anciens.

9.3 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5	EC	L'exposition à la guanfacine augmente considérablement et survient plus rapidement quand cet agent est administré avec du kétoconazole, comme l'indique l'aire sous la courbe (ASC) trois fois plus grande de la guanfacine.	Il faut employer INTUNIV XR avec prudence chez le patient qui reçoit du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 modérés ou puissants (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique), car l'élévation de la concentration plasmatique en guanfacine entraîne une hausse du risque d'effet indésirable tel que l'hypotension, la bradycardie et la sédation.
Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4	EC	L'exposition à la guanfacine est retardée et diminue significativement quand cet agent est administré avec de la rifampine (un inducteur de la CYP3A4), comme l'indique la réduction de 70% de l'ASC de la guanfacine.	Si INTUNIV XR doit être administré avec un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4, on peut envisager d'augmenter la dose d'INTUNIV XR sans toutefois dépasser la limite supérieure de la plage de doses recommandée (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Transporteurs	T	<p>L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de la protéine d'expulsion de nombreux médicaments et toxines (MATE) 1 pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.</p> <p>À la lumière d'études in vitro, la guanfacine pourrait être un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT) 1 aux concentrations maximales dans la veine porte.</p> <p>L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de l'OCT1 ayant un T_{max} similaire (p. ex., metformine) pourrait faire augmenter la C_{max} de ces médicaments.</p>	La guanfacine est un inhibiteur in vitro de MATE1 et la pertinence clinique d'une inhibition de MATE1 ne peut être exclue.
Acide valproïque	EC	L'administration concomitante d'INTUNIV XR et d'acide valproïque peut se traduire par une hausse de la concentration plasmatique d'acide valproïque. On ne sait quel processus sous-tend cette interaction, mais comme la guanfacine et l'acide valproïque sont tous deux métabolisés par glucuronidation, une inhibition concurrentielle est possible.	Si INTUNIV XR doit être administré avec de l'acide valproïque, il faut surveiller l'éventuelle apparition d'effets additifs sur le SNC, et envisager de mesurer la concentration sérique d'acide valproïque. Il peut être indiqué de modifier les doses d'acide valproïque et d'INTUNIV XR quand ces agents sont pris ensemble.

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque	T	INTUNIV XR ralentit la fréquence cardiaque (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT).	Il n'est pas recommandé d'utiliser INTUNIV XR en concomitance avec d'autres médicaments exerçant pareil effet, tels que les antiarythmiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines, les inhibiteurs de la cholinestérase et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.
Antihypertenseurs	T	Risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à l'hypotension et aux syncopes (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).	L'administration d'INTUNIV XR avec des antihypertenseurs commande la prudence.
Dépresseurs du SNC	T	Risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à la sédation et à la somnolence (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).	L'administration d'INTUNIV XR avec des dépresseurs du SNC (p. ex., alcool, sédatifs, somnifères, benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) commande la prudence.

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Méthylphénidate à prise orale	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée d'INTUNIV XR (4mg) et de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (36mg) à des volontaires sains adultes n'a pas eu d'effet sur le comportement pharmacocinétique de l'un ni de l'autre de ces agents. L'effet du chlorhydrate de méthylphénidate administré à la dose de 54mg en concomitance avec INTUNIV XR n'a pas été étudié.	Voir Effet, ci-contre
Dimésylate de lisdexamfétamine	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée d'INTUNIV XR (4mg) et de dimésylate de lisdexamfétamine (50mg) à des volontaires sains adultes s'est traduite par une hausse de 19% de la C _{max} de la guanfacine et de 7% de l'exposition à cet agent (ASC).	Ces variations modestes ne devraient pas avoir de portée clinique appréciable. Durant cette même étude, l'administration simultanée d'INTUNIV XR et de dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la <i>d</i> -amphétamine. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec des doses plus élevées de dimésylate de lisdexamfétamine.

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Médicaments agonistes du récepteur 5-HT _{2B}	T	Voir Commentaire clinique, ci-contre	Les médicaments qui sont des agonistes puissants des récepteurs 5-HT _{2B} ne doivent pas être utilisés au cours du traitement par INTUNIV XR, car le risque de complications fibreuses associées au médicament n'a pas fait l'objet d'études spécifiques (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

9.4 Interactions médicament-aliment

INTUNIV XR ne doit pas être administré avec un repas à forte teneur en matières grasses en raison de la hausse de l'exposition au médicament qui s'ensuivrait (voir la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Il faut s'abstenir de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse ou des produits renfermant des extraits de ce fruit durant un traitement par INTUNIV XR, étant donné qu'aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le risque d'inhibition de la CYP3A4 qui s'ensuivrait.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre INTUNIV XR et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune preuve qu'INTUNIV XR nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été mise au jour.

9.7 Interactions médicament-mode de vie

Les patients devraient éviter de consommer de l'alcool durant leur traitement (voir les rubriques **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques. La guanfacine n'est pas un psychostimulant du SNC. Le mode d'action de ce médicament en présence de TDAH n'est pas connu.

10.2 Pharmacodynamique

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques qui a de 15 à 20 fois plus d'affinité pour ce sous-type de récepteur que pour les sous-types α_{2B} ou α_{2C} .

Les propriétés hypotensives de la guanfacine sont connues. En stimulant les récepteurs α_{2A} -adrénergiques, la guanfacine s'oppose aux influx sympathiques émis par le centre vasomoteur en direction du cœur et des vaisseaux sanguins. Il s'ensuit une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la fréquence cardiaque.

Pharmacologie d'innocuité : agonistes du récepteur 5-HT_{2B} et complications fibreuses

La guanfacine fait preuve d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{2B}, qu'on a identifiés comme cible moléculaire probable pour la valvulopathie d'origine médicamenteuse. Une valvulopathie régurgitante, affectant principalement la valvule mitrale ou les valvules sigmoïdes, et d'autres complications fibreuses ont été observées chez des patients traités par des médicaments sérotoninergiques exerçant une activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B}. La cause de la valvulopathie régurgitante serait l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} se trouvant sur les cellules interstitielles valvulaires.

Bien qu'un très faible nombre d'éventuelles complications fibreuses, y compris un épanchement pleural ou péricardique et une valvulopathie, ait été relevé chez des adultes recevant la guanfacine à libération immédiate (qui est commercialisée aux États-Unis depuis plus de 24 ans et cumule une exposition dépassant les 3 millions d'années-personnes) contre l'hypertension, les données sont insuffisantes pour établir un lien de cause à effet entre la guanfacine et ces complications fibreuses. Cela dit, le rôle du médicament dans la survenue de ces rares cas ne peut être complètement écarté. La guanfacine n'a pas été étudiée en association avec des médicaments qui exercent une activité agoniste puissante sur les récepteurs 5-HT_{2B}.

Innocuité cardiovasculaire : Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT

Une étude croisée menée à double insu, avec répartition aléatoire et comparaison avec un placebo et un agent de comparaison actif (moxifloxacin à 400mg) a servi à évaluer l'effet de la guanfacine à libération immédiate prise à raison de 4mg et de 8mg par jour sur l'intervalle QT de 83 adultes en bonne santé. Un enregistrement électrocardiographique numérique en continu à 12 dérivations, commencé 30 minutes avant l'administration de la dose, a été obtenu le 1^{er} jour (4mg/jour) et le 6^e jour (8mg/jour). Les tracés ont été extraits dans les 10 à 30 minutes précédant l'administration de la dose et dans les 10 minutes précédant chacun des points d'évaluation soit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 et 24 heures après l'administration de la dose. Un ralentissement de la fréquence cardiaque proportionnel à la dose a été observé. La variation moyenne maximale de la fréquence cardiaque corrigée en fonction du placebo était de -13 bpm 8 heures après l'administration de la dose de 4mg/jour le 1^{er} jour et de -22 bpm 8 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6^e jour. La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo s'établissait à 5 ms 12 heures

après l'administration de la dose de 4mg/jour le 1^{er} jour et à 8 ms 12 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6^e jour. Les effets maximaux sur l'intervalle QTcF ont été observés au moins 7 heures après l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la guanfacine. La guanfacine n'a pas démontré d'inhibition des canaux potassiques hERG (voir les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension, bradycardie et syncope, Intervalle QTc et EFFETS INDÉSIRABLES, Effet indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration d'INTUNIV XR par voie orale à des enfants ou des adolescents, la guanfacine est bien absorbée et la C_{max} est atteinte au bout d'environ 5 heures. Chez l'adulte, l'exposition moyenne à la guanfacine est plus grande (hausse d'environ 75% de la C_{max} et d'environ 40% de l'ASC) quand INTUNIV XR est pris avec un repas à forte teneur en matières grasses plutôt qu'à jeun.

La guanfacine à libération immédiate et INTUNIV XR ayant un comportement pharmacocinétique différent, ces produits ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À doses égales, INTUNIV XR a un plus long délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}), de même qu'une C_{max} et une biodisponibilité plus faibles, que la guanfacine à libération immédiate.

Distribution :

La guanfacine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée (environ 70% de la dose administrée), peu importe sa concentration plasmatique.

Métabolisme :

Après son absorption, le médicament est rapidement et largement métabolisé par époxydation et hydroxylation du groupement aromatique, puis conjugué à l'acide glucuronique, au sulfate et au glutathion.

Le métabolisme de la guanfacine repose sur l'oxydation et la glucuronidation. La guanfacine est principalement métabolisée par la CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains; son métabolisme a fait l'objet d'une étude clinique. Dans les microsomes hépatiques humains, la guanfacine n'a pas inhibé l'activité des autres isoenzymes principales du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5) et est par conséquent peu susceptible de modifier la clairance de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 administrés en concomitance; la guanfacine ne devrait pas non plus être un inducteur des isoenzymes CYP3A, CYP1A2 et CYP2B6. La guanfacine est un substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5, et les inducteurs ou les inhibiteurs de ces isoenzymes en modifient l'exposition (voir la rubrique **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5; Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4**).

Transporteurs

À la lumière d'études in vitro, la guanfacine est un substrat de l'OCT1 et de l'OCT2, mais pas de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3 ni de MATE1 ou de MATE2. La guanfacine n'est pas un inhibiteur de la pompe d'efflux de sels biliaires (BSEP), de la protéine de résistance multiple aux médicaments (MRP) 2, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT2 ni de MATE2K, mais est un inhibiteur de MATE1 et pourrait être un inhibiteur de l'OCT1 aux concentrations maximales dans la veine porte.

Élimination :

La guanfacine est éliminée par le rein et le foie. La guanfacine est éliminée principalement par voie hépatique. La demi-vie d'élimination de la guanfacine est d'environ 18 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

L'exposition à la guanfacine est plus importante chez l'enfant (de 6 à 12 ans) que chez l'adolescent (de 13 à 17 ans) ou l'adulte. Après la prise orale d'INTUNIV XR en doses multiples de 4mg, la C_{max} s'est établie à 10 et 7ng/mL, et l'ASC, à 162 et 116ng·h/mL, respectivement chez des enfants (de 6 à 12 ans) et des adolescents (de 13 à 17 ans). Ces différences sont probablement attribuables au plus faible poids corporel des enfants.

Insuffisance hépatique :

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Le foie assure l'élimination d'environ 50% de la guanfacine chez l'adulte (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale :

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 25°C (77°F). Écarts permis entre 15 et 30°C (de 59 à 86°F).

Tout produit médicamenteux inutilisé doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

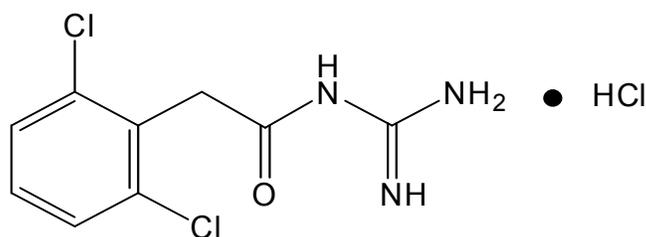
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de guanfacine

Nom chimique : monochlorhydrate de N-amidino-2-(2,6-dichlorophényle) acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_9Cl_2N_3O \cdot HCl$ 282,56

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de guanfacine est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, très peu soluble dans l'eau (environ 1mg/mL). Relativement soluble dans un seul solvant organique, le méthanol (≥30mg/mL).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur le TDAH					
Étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
1	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles comportant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH	Voie orale, 2, 3 et 4mg, 1 f.p.j., 8 semaines	345 (6-12 ans : 265) (13-17 ans : 80)	10,5 ans (6-17)	257M, 88F
2 ^a	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire comportant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH	Voie orale, 1, 2, 3 et 4mg, 1 f.p.j., 9 semaines	322 (6-12 ans : 241) (13-17 ans : 81)	10,5 ans (6-17)	233M, 89F

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur le TDAH					
Étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
3	Étude à double insu contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi d'INTUNIV XR en dose optimisée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans et atteints de TDAH ayant pour objet de confirmer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du médicament	Voie orale, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7mg, 1 f.p.j., 15 semaines	312	14,5 ans (13-17)	202M, 110F
4	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi d'INTUNIV XR en dose optimisée comme traitement d'appoint à un psychostimulant, chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH	Voie orale, 1, 2, 3 ou 4mg, 1 f.p.j. durant 9 semaines, comme traitement d'appoint à la dose stable de psychostimulant que les sujets prenaient déjà	455 (6-12 ans : 361) (13-17 ans : 94)	10,8 ans (6-17)	326M, 129F

^a Seuls les patients pesant moins de 110lb pouvaient recevoir la dose de 1mg par répartition aléatoire.

L'efficacité d'INTUNIV XR dans le traitement du TDAH a été établie dans le cadre de deux études au cours desquelles l'emploi de cet agent en monothérapie chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, inclusivement, a été comparé à celui d'un placebo (études 1 et 2) et d'une autre étude en monothérapie contrôlée par placebo chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans). L'évaluation des signes et des symptômes du TDAH a porté sur la variation des scores attribués sur l'échelle IV du TDAH (échelle ADHD-RS-IV) entre le début et la fin des études. Les doses administrées durant ces études allaient de 1 à 4mg par jour chez les enfants et de 1 à 7mg chez les adolescents.

L'étude 4 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR administré en association avec des psychostimulants (préparations à plus longue durée d'action de sels mixtes dont le seul ingrédient actif est l'amphétamine, le dimésylate de lisdexamfétamine, le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, le chlorhydrate de méthylphénidate et le chlorhydrate

de dexméthylphénidate). Cette étude portait sur des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans, atteints de TDAH confirmé et dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. Les patients ont continué de prendre le psychostimulant le matin et une dose d'INTUNIV XR ou un placebo pris le matin ou en soirée. L'évaluation des symptômes de TDAH a porté sur la variation des scores attribués sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude. Les parents ont réalisé une évaluation hebdomadaire séparée des symptômes de TDAH observés chez leur enfant le matin (avant d'aller à l'école) et en soirée (avant le coucher), sur l'échelle indiciaire globale de Connors-parents (CGI-P).

14.2 Résultats de l'étude

Études de courte durée en monothérapie

Tableau 9 : Résultats des études 1, 2 et 3 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans)			
Étude	Paramètre d'évaluation principal	Valeur et signification statistique suivant les doses administrées	Valeur et signification statistique — placebo
1 ^a	Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans la population en intention de traiter	Moyenne (é.-t.) 2mg : -15,40 (12,82) 3mg : -15,79 (13,00) 4mg : -18,96 (13,71) Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo) ^b Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%) -7,42 (de -12,07 à -2,77) $p = 0,0006$ -7,52 (de -12,19 à -2,85) $p = 0,0005$ -9,99 (de -14,67 à -5,32) $p < 0,0001$	Moyenne (é.-t.) -8,86 (12,90)

Tableau 9 : Résultats des études 1, 2 et 3 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans)			
Étude	Paramètre d'évaluation principal	Valeur et signification statistique suivant les doses administrées	Valeur et signification statistique — placebo
2 ^c	Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans la population en intention de traiter	Moyenne (é.-t.) 1mg : -20,4 (14,00) 2mg : -18,0 (14,88) 3mg : -19,4 (14,62) 4mg : -20,9 (11,89) Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo) ^b Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%) -6,75 (de -11,3 à -2,2) $p = 0,0041$ -5,41 (de -9,9 à -0,9) $p = 0,0176$ -7,31 (de -11,8 à -2,8) $p = 0,0016$ -7,88 (de -12,3 à -3,4) $p = 0,0006$	Moyenne (é.-t.) -12,2 (12,96)
3	Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral	Moyenne (é.-t.) -25,7 (10,09) Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo) Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%) -6,026 (-8,865, -3,187) $p < 0,001$	Moyenne (é.-t.) -19,5 (12,63)

^a Valeurs de p et intervalle de confiance (IC) à 95% obtenus grâce au test de Dunnett de comparaison multiple des moyennes

^b L'analyse des sous-groupes d'âge a révélé une efficacité statistiquement significative seulement chez les enfants de 6 à 12 ans.

^c Seuls les patients pesant moins de 110lb pouvaient recevoir la dose de 1mg par répartition aléatoire.

À la fin de l'étude 1, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés à INTUNIV XR (administré aux doses de 2, de 3 et de 4mg) que dans les groupes placebo ($p < 0,001$). Chez les patients qui prenaient INTUNIV XR, les scores ADHD-RS-IV ont commencé à s'améliorer de 2 à 3 semaines après le début du traitement.

Lorsque les données ont été examinées en fonction des sous-groupes d'âge, il a été constaté que seuls les enfants de 6 à 12 ans ont présenté des améliorations pertinentes sur le plan clinique.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention, sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*), sur l'échelle d'évaluation Connors pour les

parents, version révisée abrégée (CPRS-R:S) et sur l'échelle d'évaluation Connors pour les enseignants.

À la fin de l'étude 2, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés à INTUNIV XR (administré aux doses de 2, de 3 et de 4mg), ainsi que dans le groupe ayant reçu la dose de 1mg (patients pesant entre 24,95 et 49,89kg [de 55 à 110lb]), que dans les groupes placebo ($p < 0,02$).

Lorsque les données ont été examinées en fonction des sous-groupes d'âge, il a été constaté que seuls les enfants de 6 à 12 ans ont présenté des améliorations pertinentes sur le plan clinique.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention, sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) et sur l'échelle d'évaluation Connors pour les parents, version révisée abrégée (CPRS-R:S).

Entre le début et la fin de l'étude 3, le score total à l'échelle ADHD-RS-IV des sujets du groupe INTUNIV XR s'est amélioré de façon significativement supérieure ($p < 0,001$) à celui des sujets qui ont reçu un placebo.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*), sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention ainsi que sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*).

Aucune étude comparative de l'efficacité du traitement de longue durée (plus de 9 semaines) n'a été menée chez les enfants âgés de 6 à 12 ans ni (de plus de 15 semaines) chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans.

Étude de courte durée sur l'emploi d'INTUNIV XR comme traitement d'appoint

Tableau 10 : Résultats de l'étude 4 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans)			
Paramètre d'évaluation principal	Valeur moyenne et signification statistique pour INTUNIV XR et psychostimulant, toutes doses (é.-t.)	Valeur moyenne et signification statistique pour le placebo (é.-t.)	Moyenne des moindres carrés^a Comparaison – écart corrigé en fonction du placebo (IC à 95 %)
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral (<i>Full Analysis Set</i>)	Toutes doses prises le matin : -20,4 (12,77)	-16,0 (11,77)	-4,5 (de -7,5 à -1,4) $p = 0,002^b$
	Toutes doses prises le soir : -21,0 (12,39)		-5,3 (de -8,3 à -2,3) $p < 0,001^b$
	Toutes doses confondues : -20,7 (12,56)		-4,9 (de -7,2 à -2,6) $p < 0,001^c$

^a Moyenne des moindres carrés et valeur de p fondées sur la somme des carrés de type III, à partir du modèle d'analyse de covariance tenant compte de la variation des valeurs de départ, où le groupe de traitement et le type de psychostimulant sont considérés comme des effets fixes et la valeur de départ, comme une covariable

^b Valeur de p pour les doses d'INTUNIV XR prises le matin et en soirée, obtenue grâce au test de Dunnett de comparaison multiple

^c Valeur de p pour toutes les doses d'INTUNIV XR confondues, tirée d'un test t ; analyse secondaire de l'efficacité

À la fin de l'étude 4, les baisses moyennes des scores ADHD-RS-IV totaux étaient significativement plus importantes dans les groupes qui avaient reçu INTUNIV XR plutôt qu'un placebo en traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant, qu'INTUNIV XR ait été pris le matin ou en soirée (respectivement $p = 0,002$ et $p < 0,001$). L'amélioration des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention était significativement plus grande dans les deux groupes traités que dans le groupe placebo, quel que soit le moment de l'administration.

Le pourcentage de patients ayant montré une réponse au traitement (définie comme une réduction $\geq 25\%$ du score ADHD-RS-IV total par rapport au score de départ) s'établissait à 69,7% dans le groupe placebo, à 79,2% dans le groupe INTUNIV XR administré le matin et à 83,1% dans le groupe INTUNIV XR administré en soirée. Les résultats montrent une différence statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe INTUNIV XR administré en soirée, mais pas dans le groupe INTUNIV XR administré le matin.

Les scores totaux enregistrés par les parents sur l'échelle indicelle globale de Connors (CGI-P) sont venus confirmer les résultats obtenus dans l'analyse du paramètre principal d'évaluation.

Aucune étude comparative de l'efficacité du traitement d'appoint de longue durée (plus de 9 semaines) n'a été menée.

Autres études cliniques

Une étude de 9 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visait à comparer INTUNIV XR pris en dose optimisée et un placebo chez des enfants

de 6 à 12 ans atteints de TDAH et présentant des symptômes oppositionnels (n = 217). L'évaluation des symptômes oppositionnels reposait sur la variation des scores attribués par les parents entre le début et la fin de l'étude, sur la sous-échelle de comportements oppositionnels de l'échelle intégrale et révisée de Conners (CPRS-R:L). À la fin de l'étude, INTUNIV XR s'est révélé significativement supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction moyenne de ce score. Les résultats obtenus sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention sont venus appuyer les résultats enregistrés pour les principaux paramètres évalués lors de l'étude pivot. Il en est de même pour les résultats obtenus sur les échelles CGI-I et CGI-S, et à l'évaluation en 40 points des troubles des conduites sur l'échelle de New York d'évaluation par les parents (NYPRS-S) quant au traitement des symptômes oppositionnels et des troubles des conduites chez les enfants atteints de TDAH confirmé.

Une étude de 9 semaines menée à double insu avec répartition aléatoire des sujets visait à comparer l'efficacité d'INTUNIV XR pris en dose optimisée une fois par jour, le matin ou en soirée, à celle d'un placebo chez des enfants de 6 à 12 ans. Les symptômes du TDAH ont été évalués d'après la variation des scores totaux attribués sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude. L'amélioration obtenue avec INTUNIV XR pour ce qui est des scores enregistrés sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude s'est révélée significativement supérieure à celle observée avec le placebo ($p < 0,001$), quel que soit le moment de son administration (le matin ou en soirée). Les résultats enregistrés sur l'échelle révisée et abrégée de Conners (CPRS-R:S) sont venus confirmer les résultats obtenus à l'analyse du paramètre principal d'évaluation. Les scores totaux enregistrés sur l'échelle CPRS, de même que le score global obtenu sur l'échelle WFIRS-P (*Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent*) et les sous-échelles WFIRS-P consacrées aux domaines Famille, Apprentissage et école, Rendement scolaire, Comportement à l'école, Vie sociale et Prise de risques appuient également les résultats obtenus à l'analyse du paramètre principal d'évaluation.

Une étude d'innocuité et de tolérabilité de 15 semaines menée à double insu visait à comparer les effets d'INTUNIV XR pris en dose optimisée et à ceux d'un placebo sur le temps de réaction de choix, dans le cadre d'un test tiré de la batterie CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*), chez des patients âgés de 6 à 17 ans (n = 182). Les patients ont vu leur dose augmenter jusqu'à l'obtention d'une dose optimale située entre 1 et 3mg. Rien n'indique qu'INTUNIV XR ait ralenti le temps de réaction plus que le placebo. L'échelle illustrée de somnolence à 5 points (PSS), conçue pour évaluer l'envie de dormir chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents, a servi à évaluer la somnolence toute la journée, tout au long de l'étude. Les résultats consignés par les patients et un observateur (professionnel de la santé) sur l'échelle PSS étaient comparables entre les groupes traité et témoin pour ce qui est de la somnolence diurne en classe. Cependant, les résultats consignés par les patients et un observateur (parent) incitent à penser que les sujets recevant INTUNIV XR étaient plus somnolents que les sujets témoins durant les heures précédant le coucher. Ces tendances ont été observées tout au long de l'étude. La fréquence et l'intensité de l'effet sédatif observé durant cette étude se comparaient à celles notées durant les études pivots.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

La guanfacine n'a pas eu d'effet cancérigène au cours des études d'une durée de 78 semaines menées sur des souris et des études de 102 semaines menées sur des rats et comportant l'emploi de doses jusqu'à 6,8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (0,12mg/kg/jour, calculés en fonction de la surface corporelle du sujet [mg/m²]).

La guanfacine n'a pas eu d'effet génotoxique dans divers modèles expérimentaux, notamment dans le cadre du test d'Ames et de la recherche d'aberrations chromosomiques in vitro; toutefois, les anomalies du nombre de chromosomes (polypléidie) se sont révélées légèrement plus nombreuses durant le deuxième test.

Aucun effet indésirable touchant la fertilité n'a été observé chez des rats et des rates qui avaient été exposés à des doses jusqu'à 22 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²).

Les essais menés sur des rates ont permis de constater que la guanfacine traverse le placenta. Cependant, rien n'indique que la guanfacine ait été nocive pour les foetus de rates et de lapines qui avaient reçu cet agent en doses respectivement 4 et 2,7 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (0,12mg/kg/jour, calculés en fonction de la surface corporelle du sujet [mg/m²]). L'exposition de lapines et de rates à des doses plus fortes encore (13,5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain) s'est traduite par la baisse de la survie foétale et des manifestations de toxicité maternelle.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr*INTUNIV XR*[®]

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre INTUNIV XR et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'INTUNIV XR.

Pourquoi INTUNIV XR est-il utilisé?

- INTUNIV XR est utilisé pour traiter le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Il peut être prescrit seul ou avec un autre médicament appelé *psychostimulant*.

INTUNIV XR peut faire partie du traitement global du TDAH. Le médecin peut également recommander des services de consultation psychologique ou une autre forme de thérapie.

Comment INTUNIV XR agit-il?

INTUNIV XR contient de la guanfacine. La guanfacine n'est pas un stimulant du système nerveux central (SNC). On ne sait pas exactement comment ce médicament agit en présence de TDAH. On pense qu'INTUNIV XR agit sur des récepteurs (appelés *récepteurs α_{2A} -adrénergiques*) dans le cerveau, ce qui réduirait les influx nerveux et aiderait à accroître le niveau d'attention (y compris la capacité de se concentrer et d'accomplir une tâche) et à réduire le degré d'impulsivité et d'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

Quels sont les ingrédients d'INTUNIV XR?

Ingrédient médicamenteux : guanfacine (sous forme de chlorhydrate de guanfacine)
Ingrédients non médicamenteux : acide fumarique, bédénate de glycérol, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, hypromellose, lactose monohydraté, povidone et vert PB-1763 (comprimés de 3 et 4 mg seulement)

INTUNIV XR est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés dosés à 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

Ne prenez pas INTUNIV XR si :

- Vous/votre enfant êtes allergique à la guanfacine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'INTUNIV XR (voir la rubrique Quels sont les ingrédients d'INTUNIV XR?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre INTUNIV XR, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tout problème de santé, notamment si vous ou votre enfant :

- avez un problème cardiaque, par exemple :
 - une très faible fréquence cardiaque (pouls);

- un trouble du rythme cardiaque (arythmie);
- une maladie cardiaque;
- une insuffisance cardiaque congestive;
- un trouble héréditaire touchant le système électrique du cœur (appelé *syndrome du QT long congénital*);
- vous êtes déjà évanoui dans le passé ou le faites encore;
- avez une pression sanguine élevée ou basse;
- souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- avez des problèmes de santé mentale, ou des antécédents familiaux de problèmes de santé mentale tels que psychose, manie, maladie bipolaire, dépression ou suicide;
- êtes atteint d'une autre maladie quelconque;
- êtes enceinte; votre médecin décidera si vous pouvez prendre ce médicament si vous ou votre enfant êtes enceinte;
- allaitez ou prévoyez le faire; on ignore si INTUNIV XR passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments contre le TDAH, tel qu'INTUNIV XR :

Problèmes de santé mentale (psychiatriques) :

Comportements et idées suicidaires : Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires :

- penser à se tuer ou avoir envie de le faire;
- poser des gestes suicidaires (tentative de suicide ou suicide).

Des pensées ou comportements suicidaires peuvent se manifester à n'importe quel moment durant le traitement, en particulier dans les situations suivantes :

- au début du traitement;
- lorsque la dose est modifiée;
- à l'arrêt du traitement par INTUNIV XR.

Si une telle situation se produisait, consultez immédiatement votre médecin/le médecin de votre enfant.

Trouble bipolaire : Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes de manie [excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition] en alternance avec des périodes de dépression [sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir]); dites-le à votre médecin ou au médecin de votre enfant si :

- vous ou votre enfant avez des problèmes de santé mentale;
- vous ou votre enfant avez des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression.

Symptômes psychotiques ou maniaques : Il peut arriver que le traitement par INTUNIV XR aux doses recommandées provoque l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques. Ces symptômes peuvent comprendre :

- des hallucinations ((entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas, être suspicieux)
- une excitation inhabituelle, une hyperactivité ou une absence d'inhibition.

Appelez votre médecin ou le médecin de votre enfant immédiatement si vous ou votre enfant présentez de nouveaux symptômes de problèmes de santé mentale ou une aggravation de ce type de symptômes pendant le traitement par INTUNIV XR, en particulier s'il s'agit des symptômes suivants : avoir des visions ou entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas ou qui sont étranges ou commencer à être suspicieux.

Comportement agressif : Apparition ou aggravation de comportements agressifs ou d'hostilité.

L'apparition ou l'aggravation de ces problèmes de santé mentale pourrait être plus susceptible de se produire si vous ou votre enfant présentez des troubles mentaux, connus ou non.

Envie de dormir (sommolence) : INTUNIV XR peut provoquer de la somnolence. Il faut éviter d'entreprendre des activités exigeant de la vigilance, comme conduire, faire de la bicyclette, faire fonctionner des machines ou pratiquer d'autres activités dangereuses, tant qu'il n'est pas certain qu'INTUNIV XR n'a pas d'effets négatifs sur votre vigilance ou celle de votre enfant.

INTUNIV XR ne doit **PAS** être pris avec de l'alcool ou des médicaments qui causent de la somnolence, car il peut aggraver ces effets.

Déshydratation : Vous devez/votre enfant doit éviter toute déshydratation ou exposition à une chaleur excessive durant votre/son traitement par INTUNIV XR.

Poids : Si vous ou votre enfant avez un problème de poids pendant le traitement par INTUNIV XR, parlez-en à votre médecin, au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec INTUNIV XR :

- kétoconazole (utilisé pour le traitement des infections à levures ou à champignons [fongiques]);
- rifampine (utilisée pour le traitement de la tuberculose);
- acide valproïque (utilisé pour le traitement du trouble bipolaire);
- médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, p. ex. des antiarythmiques et des bêta-bloquants;
- médicaments utilisés pour le traitement de la douleur à la poitrine (angine);
- médicaments utilisés pour le traitement de la pression sanguine élevée;
- médicaments pouvant allonger l'intervalle QT;
- médicaments pouvant augmenter le risque d'évanouissement;
- médicaments qui donnent envie de dormir (sédatifs);
- médicaments provoquant le sommeil utilisés pour l'anesthésie précédant une chirurgie ou pour le traitement de l'insomnie (hypnotiques);
- médicaments utilisés comme tranquillisants (benzodiazépines);
- médicaments utilisés comme déprimeurs du système nerveux central (barbituriques);
- médicaments utilisés pour le traitement de la psychose (antipsychotiques);
- alcool;

- autres médicaments contre le TDAH (p. ex., méthylphénidate, dimésylate de lisdexamfétamine);
- tout médicament pouvant porter atteinte aux valves cardiaques;
- pamplemousse, jus de pamplemousse et produits contenant de l'extrait de pamplemousse.

Comment prendre INTUNIV XR :

Surveillance : Le médecin devrait mesurer votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle (ou celles de votre enfant) avant de commencer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et après l'interruption de ce dernier.

INTUNIV XR doit être pris :

- exactement comme votre médecin ou le médecin de votre enfant l'a indiqué;
- une fois par jour, seul ou avec le psychostimulant prescrit par votre médecin ou par le médecin de votre enfant pour traiter le TDAH. Le médecin vous dira quand vous devez/votre enfant doit prendre INTUNIV XR et le psychostimulant.
- **Les comprimés doivent être avalés tels quels avec une petite quantité de liquide. Il ne faut PAS écraser, croquer, ni briser les comprimés avant de les avaler. INTUNIV XR ne doit PAS être pris avec un repas riche en matières grasses.**

Interruption du traitement par INTUNIV XR

Vous ne devez/votre enfant ne doit **PAS** cesser de prendre INTUNIV XR sans consulter d'abord votre/son médecin. L'abandon du traitement par INTUNIV XR du jour au lendemain peut entraîner une hausse marquée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (pouls). **Le médecin réduira la dose graduellement pour éviter ces effets secondaires.** Cette mesure est particulièrement importante si vous prenez/votre enfant prend un psychostimulant en plus d'INTUNIV XR.

Dose habituelle pour enfants et adolescents (6 à 17 ans) : La dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 1 mg, 1 fois par jour. Le médecin peut modifier la dose de médicament jusqu'à ce qu'elle soit appropriée pour vous/votre enfant.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris ou donné à votre enfant trop d'INTUNIV XR, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Le surdosage peut se manifester par les symptômes suivants :

- basse pression sanguine
- hausse de la pression sanguine initiale
- ralentissement du rythme cardiaque
- difficulté à respirer
- fatigue/manque d'énergie

Dose oubliée :

- Si vous sautez/votre enfant saute au moins deux doses de suite, parlez-en à votre/son médecin. Il est possible que le médecin prescrive de reprendre le traitement à une dose plus faible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à INTUNIV XR?

En prenant INTUNIV XR, vous pourriez/votre enfant pourrait ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre/son professionnel de la santé.

- Envie de dormir, difficulté à dormir
- Sensation de fatigue
- Étourdissements
- Mal de tête
- Nausées
- Douleur à l'estomac
- Diminution de l'appétit (ne pas avoir faim)
- Sensation d'être endormi
- Sécheresse de la bouche
- Constipation

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT Basse pression sanguine		X	
Envie de dormir		X	
RARE Faible fréquence cardiaque (pouls)		X	
Évanouissement		X	
Convulsions : Crises convulsives, spasmes ou tremblements		X	
FRÉQUENCE INCONNUE Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; baisse de pression artérielle; mal de cœur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			X
Nouveaux symptômes		X	

psychotiques ou de manie : Paranoïa, délire			
Hallucinations : Voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas		X	
Manie : Sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition		X	
Comportement agressif ou hostilité		X	
Comportement suicidaire : Pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer			X
Hypertension (haute pression) après une interruption abrupte du traitement par INTUNIV XR : Maux de tête, état de confusion, nervosité, agitation, tremblements			X

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>
--

Entreposage :

Conserver à une température se situant entre 15 et 30°C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'INTUNIV XR, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Il est possible d'obtenir ce document sur le [site Web de Santé Canada \(https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) ou le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca/), ou en appelant au 1 800 268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto, Ontario M5H 4E3

Dernière révision : 03 décembre 2020

INTUNIV XR^{MD} est une marque de commerce déposée de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Takeda^{MC} et le logo Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.